

氏 名	三根 智幸
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博乙第 4291 号
学位授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 2 項該当)
学位論文の題目	食後早期に分泌されるインスリンのトリグリセリド代謝調節に関する研究
論文審査委員	教授 土屋 友房 教授 森山 芳則 教授 川崎 博己

学位論文内容の要旨

食後の高トリグリセリド(TG)血症は 2 型糖尿病患者における特徴的な脂質代謝異常であり、動脈硬化の前段階である頸動脈内膜中膜肥厚と強い相関を持つことが報告されてきている。また、2 型糖尿病患者では脂肪肝の保有率も高く、非アルコール性脂肪肝炎、肝硬変、肝不全への進展も危惧されている。したがって 2 型糖尿病患者において食後の高 TG 血症および脂肪肝を是正することは、糖尿病性大血管障害および肝疾患の進展予防のための重要な治療のアプローチの 1 つと考えられる。一方で食後の遅延過剰型のインスリン分泌も大血管障害や肝疾患の起点に重要な因子と考えられているが、それらの疾患に対する早期のインスリン分泌の役割については未だ明確ではなかった。

そこで本研究では、2 型糖尿病モデル動物を用いて単回経口脂肪負荷試験による TG の上昇をもたらす実験系および持続的な高脂肪食摂取により脂肪肝をきたす実験系を確立し評価した。ナテグリニドは早期インスリン分泌を促進する薬剤で、脂肪負荷試験による TG の上昇を抑制した。また既存の持続的なインスリン分泌促進剤では効果がなかったことから、この TG 上昇抑制作用には早期のインスリン分泌が重要と考えられた。リポタンパク質の分画解析の結果、このナテグリニドで抑制された TG は、食事由来のカイロミクロンおよび肝臓由来の VLDL 中の TG であることが明らかとなった。

高脂肪食摂取によって遅延過剰型のインスリン分泌パターンが誘導され、食後の高 TG や遊離脂肪酸の上昇が認められたが、ナテグリニドは総インスリンの分泌増加量を上昇させることなく早期のインスリン分泌を回復させ、食後 TG や遊離脂肪酸の上昇を抑制した。12 週間の高脂肪食摂取は体重、副睾丸周囲脂肪、空腹時血糖および空腹時 TG の上昇をもたらし、ナテグリニド投与でも影響は認められなかった。一方、肝臓中の TG 含量は高脂肪食によって有意に増加したが、ナテグリニド長期投与はこの肝臓の TG 蓄積も抑制した。この脂肪肝改善の効果を検討するため、肝臓の脂質代謝関連の遺伝子発現を解析した結果、ナテグリニドは肝臓における脂質合成系の遺伝子(SREBP-1c 等)発現には影響を及ぼさなかったものの、脂質燃焼系の遺伝子(PPAR α 等)発現を上昇させ、血漿中ケトン体濃度の正常化に導いた。これら一連の研究結果から、ナテグリニドの継続的な投与が肝脂質酸化経路の亢進を介して脂肪肝の進展を防ぐ可能性が示唆された。また、早期インスリン分泌の回復および継続的な食後 TG の抑制がナテグリニドのこれらの効果に関連している可能性が考えられた。

本研究により、2 型糖尿病における遅延過剰型のインスリン分泌のパターンから早期のインスリン分泌を回復させることが、食後や肝臓での脂質代謝に重要な役割を担っているものと考えられた。このことは糖尿病性大血管障害の進展抑制や肝疾患の進展抑制への治療アプローチや病態の解明に重要であると考えられた。

論文審査結果の要旨

厚生労働省の報告によると、我が国における糖尿病患者は800万人に上り、さらに予備軍が1000万人以上いるとのことである。そしてその患者数は上昇している。このような状況のもとで、糖尿病対策が求められるが、そのためには糖尿病に至る過程や悪化させる要因に関する知見が必要である。本論文の著者は、そのような観点から、研究を進めた。食後の高トリグリセリド血症が2型糖尿病患者における特徴的な脂質代謝異常であること、2型糖尿病患者では脂肪肝の保有率が高く肝硬変や肝不全への進展も危惧されているなどから、食後の高トリグリセリド血症および脂肪肝を是正することが大事であると思われた。また、2型糖尿病が進行していくにつれて、食後のインスリン分泌のパターンが遅延過剰型になっていく。このような点に注目し、食後の高トリグリセリド血症に対する早期インスリン分泌の効果を調べた。その結果、早期インスリン分泌を促すナテグリニド投与により、脂肪負荷によるトリグリセリドの上昇が抑制された。本研究により、2型糖尿病における遅延過剰型のインスリン分泌のパターンから早期のインスリン分泌を回復させることが、食後や肝臓での脂質代謝に重要な役割を担っていることが示唆された。本研究の内容は、2型糖尿病の予防と治療の観点から誠に興味深いものである。

この論文の内容には新規性があり、当該分野の発展に貢献するものであると考えられる。実験は適切に行われており、信頼性がある。実験結果の表現も適切であり、議論の進め方、結論も妥当である。また、文献の引用も適切である。

以上を総合的に考え、この論文は博士（薬学）の学位にふさわしいものと判断した。